

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ de PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Charles LEVINAS

Né le 3 Novembre 1906 à Marijampolis (Lithuanie)

Leucémie myélogène
sans
Splénomégalie

Président : Léon BINET, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI^e

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ de PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Charles LEVINAS

Né le 3 Novembre 1906 à Marijampolis (Lithuanie)

Leucémie myélogène
sans
Splénomégalie

Président : Léon BINET, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince VI.

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

VI. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. ..	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PERE REGRETTE (*In memoriam*)

A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

MES FRERES, MES SŒURS

A TOUS LES MIENS ET AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BINET

Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Témoignage de reconnaissance respec-
tueuse.*

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur Prosper-Emile WEIL

Commandeur de la Légion d'honneur
Médecin des Hôpitaux de Paris

*Que nous remercions de nous avoir
inspiré cette thèse, tout en nous ai-
dant de ses précieux conseils au
cours de son élaboration.*

*Nous lui exprimons ici, avec notre res-
pectueuse admiration, notre pro-
fonde gratitude.*

A Monsieur le Docteur L. BOLTANSKI

Médecin des Hôpitaux de Paris

Hommage respectueux et reconnaissant pour le précieux enseignement qu'il m'a prodigué.

INTRODUCTION

La leucémie myélogène est caractérisée cliniquement par une splénomégalie considérable et progressive et hématologiquement par une hyperleucocytose également considérable et progressive.

Formée d'éléments granuleux parmi lesquels un grand nombre d'éléments granuleux miniatures (myélocytes). Elle est l'expression d'une hyperplasie spéciale du tissu myéloïde atteignant la moelle osseuse et la rate d'une myélomatose chronique et extensive. Les leucémies sont donc l'expression d'une hyperplasie leucopoiétique, maladie de tissus et non d'organe.

Le début de la leucémie myéloïde est extrêmement insidieux. Aucun symptôme bruyant ni même apparent n'attire l'attention du malade, ni de son entourage, sur le développement de l'état leucémique, de sorte que lorsque le patient vient consulter, la maladie est déjà constituée avec sa splénomégalie considérable et sa leucémie dépassant 200.000 globules blancs.

Le sang est un peu plus pâle que normale. Le chiffre leucocytaire est toujours très notablement élevé et nettement supérieur à 100.000.

La formule leucocytaire est toujours absolument caractéristique, c'est une formule « bigarrée », à prédominances neutrophiles, la forte proportion des gros myélocytes et le grand nombre d'éléments de transition entre les polynucléaires et les myélocytes.

La splénomégalie et même l'hypersplénomégalie sont des phénomènes habituels et si constants dans la leucémie myélogène, qu'on n'imagine guère comme possible une leucémie myélogène sans participation splénique.

Le premier cas a été signalé par mon Maître le Docteur P.-Emile Weil, à la Société d'Hématologie Française, en novembre 1931.

Le Docteur P.-Emile Weil montra que l'absence totale de rate pouvait se voir, tout au moins de façon transitoire, dans deux conditions :

- a) Soit comme mode de début de l'affection;
- b) Soit comme début d'une récurrence après guérison momentanée par la radiothérapie.

L'absence de tumeur splénique s'observe dans la leucémie myélogène de façon exceptionnelle dans plusieurs conditions :

Elle peut être transitoire et marquer le début d'une récurrence après traitement radiothérapique et guérison apparente.

Dans d'autres cas, cette absence peut se montrer permanente.

Nous avons observé cette forme dans deux conditions :

a) L'une en quelque sorte expérimentale, chez des sujets atteints de leucémie myélogène, qu'on avait splénectomisés, soit volontairement, soit par suite d'une erreur de diagnostic.

b) L'autre exceptionnelle, dont nous allons rapporter une observation, chez un sujet où la leucémie reste uniquement sanguine et médullaire depuis plus d'un an, sans que la rate ait réagi et participé à la maladie .

ETUDE CLINIQUE DE LA LENCEMIE

MYELOGENE SANS SPLENOMEGALIE

OBSERVATION I

M. W..., âgé de 50 ans, représentant de commerce, vient consulter le Dr P. E. Weil en février 1928.

L'unique raison qui motive sa visite est l'existence, depuis trois ans, de phénomènes douloureux apparaissant par période dans les deux pieds, surtout au niveau des orteils.

En dehors de ces crises douloureuses dans les orteils, le malade ne se plaint guère que de quelques douleurs stomacales assez vagues.

Rien, dans les antécédents, n'est à noter qui semble avoir un rapport quelconque avec les troubles actuels.

Le malade fit une rougeole dans l'enfance, un ictère catarrhale à 7 ans. A l'âge de 30 ans, il fut atteint d'une angine assez sévère, avec tuméfaction des amygdales, à l'occasion de laquelle une analyse d'urine révéla une albuminurie modérée environ 1 gr. 25 par litre.

Le malade ne se connaît pas d'antécédents spécifiques.

Les antécédents collatéraux et héréditaires sont dénués d'intérêt.

Il est marié, n'a jamais eu d'enfants. Il a deux frères tout à fait bien portants. Ses parents vivent et encore et sont en excellente santé.

A l'examen :

On se trouve en présence d'un homme d'apparence vigoureuse, de grande taille et d'assez forte corpulence.

On est surtout frappé par son aspect plétorique. Son faciès est vultueux, rouge, congestionné. Les pommettes et les joues sont parcourues par de fines varicosités qui recouvrent le visage d'un réseau rouge violacé.

L'examen somatique révèle assez peu de chose.

Le cœur : est normal, le choc de la pointe, énergique, se perçoit dans le 5° espace, entre la ligne mamelonnaire.

Le premier bruit, à l'apex, est intense, bien frappé.

Le second, à la base, légèrement claqué.

Le pouls est plein, bien frappé, bat régulièrement à 80 par minute.

Tension artérielle : Mx : 19. Mn : 11 (Vaquez).

L'examen des poumons donne des résultats normaux.

Le tube digestif paraît indemne, mis à part les quelques signes dyspeptiques accusés par le malade.

Une radioscopie de l'estomac avait montré un organe parfaitement normal.

Le foie présente des dimensions normales, sa limite inférieure déborde pas le rebord costal.

La rate n'est ni palpable ni percevable.

Système nerveux : normal.

On ne relève pas davantage de stigmates de spécificité.

Les réactions de Wassermann, Hecht et Jacobsthal donnent toutes trois un résultat négatif.

L'aspect plétorique et congestif du malade fit songer à la possibilité d'une polyglobulie.

Un premier examen du sang pratiqué le 17 février, donnait une confirmation avec diagnostic, par les résultats suivants :

Numération globulaire :

Globules rouges	6.630.000
Globules blancs	15.610
Hémoglobine (gowers)	125
Valeur globulaire	0,94
Hématoblastes	390.000 (par cm.)

Equilibre hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	77,5	%
Polynucléaires éosinophiles	1,5	%
Polynucléaires basophiles	1	%
Moyens mononucléaires	12	
Lymphocytes	4	
Grands mononucléaires	1	
Formes de transition	3	

Cette érythrémie soignée par la radiothérapie diminue petit à petit, après avoir eu comme maximum 7.800.000 hématies.

En octobre 1928, le sujet se trouve en parfait état, ne souffre plus, a récupéré sa capacité de travail et son sommeil.

Les hématies, l'hémoglobine, les leucocytes sont au taux normal.

Le malade est guéri cliniquement et hématologiquement.

Cette guérison complète persiste pendant un an.

En octobre 1929, le malade revient pour examen clinique et hématologique.

Cliniquement, le malade continue de donner toutes les apparences de la guérison.

L'examen somatique confirme cette impression.

Le foie est normal.

La rate n'est toujours ni palpable ni percevable.

Aussi l'examen du sang fut-il une surprise.

Les globules rouges se maintenaient toujours à la normale avec : 5.040.000 et 100 % d'hémoglobine, mais les globules blancs d'emblée atteignaient le chiffre colossal de 265.400, avec une formule typique leucémie myélogène.

Polynucléaires neutrophiles	51 %
Polynucléaires basophiles	1 %
Poynucléaires œsinophiles	2 %
Moyens mononucléaires	4
Myélo. neutrophiles	41
Lymphocytes	1
Hématies nucléés	2

Un nouvel examen pratiqué en novembre 1929 fournit exactement les mêmes résultats hématologiques.

A ce moment le malade ne présentait toujours pas de gros foie ni de splénomégalie et pas davantage de tuméfaction ganglionnaires.

Un mois plus tard, la rate était perceptible, dépassant les côtes d'un travers de doigt.

La leucémie du malade évolue rapidement en six mois.

Elle fut peu sensible à la radiothérapie; vers le cinquième mois elle se transforme en leucémie aiguë avec apparition de cinq à six petites tumeurs cutanées. La rate ne dépassa pas la ligne horizontale ombilicale.

OBSERVATION II

Forme de début d'une récurrence

M^{me} Ehr, 48 ans, vient consulter à l'hôpital Tenon en décembre 1929 pour une grosse rate qui tombe dans la fosse iliaque gauche et dont elle souffre depuis quinze jours. Elle est connue de la malade depuis 9 jours environ. Cette rate, ferme et non dure, sans autre symptomatologie, fait penser à l'existence d'une leucémie myélogène.

L'examen du sang confirme cette impression.

Globules rouges	3.300.000
Hémoglobine	60 %

Globules blancs	260.000
Poly neutro	19
Mono	1
Poly baso	6
Myélo neutro	32
Métamyélo	34
Promyélo	8

On trouve 0,5 % d'hématies nucléées pour 100 leucocytes.

La malade est traitée par la radiothérapie et reçoit 13 applications sur la rate, du 4 janvier au 11 février.

L'amélioration est immédiatement considérable, bien qu'une grippe la ralentisse un peu au cours du mois de mars.

En juin, le poids a repris de 6 kgs. On ne trouve plus de rate à la palpation et le volume de l'organe est insignifiant aux rayons X.

Enfin, l'examen du sang se montre normal.

Globules rouges	4.700.000
Hémoglobine	70 %
Globules blancs	7.800
Polynucléaires	71
Basophiles	1
Moyens monocytes	19
Métamyélocytes	3

On peut dire que cette femme est guérie de sa leucémie et pendant 7 mois elle est examinée tous les 15 jours et reste parfaitement guérie. Sa santé est parfaite, son poids a encore augmenté de 7 kilos.

L'examen hématologique ne montre rien d'anormal. Il est ainsi jusqu'à la fin de l'année 1936.

Pour la première fois, le 29 décembre, alors que l'état général est parfait, et que la malade ne se plaint de rien, nous constatons une légère leucocytose, 18.000.

La formule leucocytaire montre :

Poly neutrophiles	63	Mono	27
Poly éosinophiles	3	Myelo	neutro 2
Lymphocytes	2		

En janvier 1931, même examen, mais on trouve 10 % de myélocytes neutrophiles.

En avril, la leucocytose augmente, 70.200 puis 71.700.

En mai, elle est de 79.200, puis 88.200.

Les poly descendent à 36 %.

Les myélocytes montent à 34 %.

Pendant tout le temps, la santé reste parfaite. La rate reste imperceptible. Ce n'est qu'au mois d'août qu'on la perçoit à la palpitation; elle déborde légèrement les fausses côtes de deux travers de doigt.

La leucocytose a passé à 142.000, et les formes myélocytaires de divers types, mais surtout les neutrophiles, montent à 66 %.

La malade se sent fatiguée et a maigri de 3 kilos.

On recommence le traitement radiothérapique.

Le 15 octobre 1931, la malade a repris du poids, mais sa rate atteint la ligne horizontale ombilicale.

La leucocytose reste au-dessus de 100.000.

L'affection est redevenue d'aspect banal et semble moins sensible aux rayons qu'à la première atteinte.

OBSERVATION III

Cas d'une leucémie évolutive sans splénomégalie de façon durable

M. W..., 51 ans, négociant, vient consulter le 20 décembre 1930. Il se plaint depuis quinze jours de fatigue, de troubles digestifs et de douleurs osseuses vagues au niveau du rachis et des poignets.

On ne trouve rien d'anormal à l'examen ni pulmonaire ni cardiaque, qui sont normaux.

T. A. = Mx : 13. Mn : 11 (Vaquez).

Rien dans les urines.

Urée de sang = 0,60 et 0,40.

Présence de xanthélasma palpébral.

Taille : 1 m, 66 cm.; poids : 75 kgs.

Pas d'antécédents pathologiques intéressants.

On note une mauvaise dentition.

Seul, l'examen du sang est anormal. Il n'existe de tuméfaction ni du foie, ni de la rate. Pas de ganglions.

Numération globulaire :

Globules rouges	4.370.000
Hémoglobine	80
Valeur globulaire	0,90
Globules blancs	48.000

Equilibre hémoleucocytaire :

Poly neutro	74
-------------------	----

Poly baso	1,5
Métamyélocites	3
Poly œsi.	5
Myélo	9
Nombreux hémato blasts.	
Myélo œsi.	0,25
Promyélocytes	0,75
Lymphocytes	5,5
Monocytes	0,5

Ponction sternale :

Poly	33
Poly œsi.	2
Lymphocytes	0,25
Métamyélocites	25
Myélo neutro	32,5
Promyélo	2
Hémocytoblastes	0,75
Normoblastes	4
Mégaloblastes	1

Enorme végétation cellulaire (plus de 60 éléments par champs).

Grosse réaction myéloïde avec beaucoup de poly.

Très nombreux mégacariocytes. Quelques hémocytoblastes.

Peu de lésion des hématies. Nombreux amas d'hématoblastes.

Après une grippe d'une quinzaine de jours, le sujet est traité par radiothérapie générale. Vingt-deux séances sont faites du 9 février 1937 au 20 mars.

Les leucocytes du sang tombent de 630.000 à 3.500.

Les troubles de pyorrhée dentaire persistent.

22 mars, le malade se sent mieux. Pas de ganglions. Poids :

74 kg.

A la douzième séance, 150.000 globules blancs.

A la vingtième séance : 7.400 globules blancs.

A la vingt-deuxième séance : 3.500 globules blancs.

Nuération globulaires :

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	6.800
Hémoglobine	75
Valeur globulaire	98
Poly	69,5
Poly œsino.	1
Poly baso	0,5
Lymphocytes	5
Gd Lympho	3
Monocytes	11

Métamyélocytes	1
<i>Ponction sternale :</i>	
Poly	16,15
Poly æsi.....	1
Poly baso	0,5
Lymphocytes	5
Mono	1
Plasmocytes	1,5
Métamyélocytes	6,5
Myélo neut.	28
Myélo æsi.....	3,5
Promyélocytes	0,25
Hémocytes	3
Hema histioblastes	1
Normoblastes	22,5
Mégaloblastes	9,75

Plaquettes peu abondantes. Il n'y a plus d'exubérance cellulaire.

Réaction myéloïde peu marquée. Par contre, nombreux mégacariocytes et forte réaction normo-mégaloblastique.

Lame subnormale.

Le malade reste au repos quelques semaines dans le midi, puis reprend ses occupations sans fatigue et se trouve bien. Il a engraisé de plusieurs kilogs.

Une dent malade a été enlevée sans ennuis consécutifs.

La leucocytose, en avril, est de 6.700, mais dans le mois elle reparait (13.000 et 16.000).

En juin, 17.000 et 19.000; en juillet, 25.000; août, 33.000 et 36.000.

Numération globulaire :

Globules rouges	3.690.000
Hémoglobine	75
Valeur globulaire	1
Globules blancs	64.000

Equilibre hémoleucocytaire :

Poly	56,5
Poly baso	1
Poli æsi	2
Lymphocytes	4
Mono	2
Myélo neut.....	25
Myélo æsi.....	1,5
Métamyélo	14
Normoblaste	1 %

On reprend le traitement par radiothérapie générale (10 séances).

Le 9 décembre, on examine les lames de sang du sujet qui a cessé tout traitement depuis deux mois.

Le sang a recouvert ses caractères normoblastes et présente des cellules jeunes :

Globules blancs	36.000
Poly	70
Poly neu.....	1
Poly œsi.....	0,5
Promyélo	2

Il n'y a toujours pas de tuméfaction de la rate.

OBSERVATION IV

Cas de leucémie myélogène à polynucléaires sans splénomégalie

Il s'agit d'une jeune fille de dix-neuf ans, adressée au Dr Brulé pour troubles digestifs et anémie.

La malade se plaint, depuis deux ans environ, de fatigue, d'asthénie et de troubles digestifs, digestions pénibles, aigreurs, régurgitations acides, nausées.

L'amaigrissement a été continu, mais progressif, jamais de vomissements alimentaires ou hémorragiques, pas de méloena.

L'examen radioscopique n'a montré qu'une ptose gastrique.

Un traitement de la dyspepsie n'a donné aucun résultat.

En juillet 1932, la malade a dû s'aliter.

La fièvre, oscillant entre 37 et 38, s'est installée.

En août, on l'a opérée, sans qu'il n'y ait jamais eu de crise douloureuse nette, pour une appendicite probable.

Depuis, l'état général n'a fait que s'aggraver et c'est dans ces conditions qu'elle est adressée au Dr Brulé qui, ne trouvant rien au tube digestif de net, demande pour son anémie un examen sanguin.

Numération globulaire :

Globules rouges	3.380.000
Hémoglobine	70
Valeur globulaire	1
Globules blancs	179.800

Equilibre hémoleucocytaire :

Poly	85
Lymphocytes	5
Moyens mono	2
Myélocytes baso	1
Myélo neut.....	7

Rares hématies nucléées.

Le 17 janvier, court épisode grippal avec 40°. Hémoculture négative.

Le 25 janvier :

Numération globulaire :

Globules rouges	3.100.000
Hémoglobine	70
Valeur globulaire	1,1
Globules blancs	130.000

Equilibre hémoleucocytaire :

Poly	85
Lympho	2,
Moyens mono	2
Moyens neutro	9

Le Dr Brulé porte le diagnostic de leucémie à polynucéaires et confie la malade au Dr P.-E. Weil.

Antécédents héréditaires. — N'offrent rien de notable.

Antécédents personnels. — Rougeole et coqueluche dans l'enfance. A seize ans présente une ménorragie pendant deux mois. Depuis aménorrhée totale. Aucune tendance hémorragique sauf apparition facile et fréquente des ecchymoses.

A l'examen. — La malade est pâle, de même que les muqueuses. Grande maigreur, surtout des membres et du tronc. Abdomen plat avec cicatrice de l'appendicectomie.

Aucun symptôme pulmonaire. Ne tousse ni ne crache.

Rien à l'auscultation ni à l'examen radiologique. Rien au cœur.

T. A. : Maximum : 13; Minimum : 7 (Vaquez).

Troubles digestifs marqués Pas d'appétit. Nausées faciles. Crises de diarrhée. Langue rouge décapillée.

Le foie n'est pas palpable.

La rate est percutable; elle n'est sentie à la palpation que dans les grandes inspirations et paraît un peu plus ferme que normalement.

On trouve dans l'aîne de petits ganglions durs comme des grains de plomb.

La chevelure est peu formée, avec de petites plaques d'alopecie disséminées. La queue des sourcils manque. On ne sent pas le corps thyroïde. Rien dans les urines.

Wassermann négatif.

Le 27 janvier 1933

Numération globulaire :

Globules rouges	3.420.000
Hémoglobine	60
Valeur globulaire	0,87
Globules blancs	131.200

Equilibre hématologique :

Poly	62
------------	----

Poly neut	1
Poly æsi	2
Moyen mono	7
Myélo neutro	14
— æsi	2
— baso	2
Métamyélo	10
Pas d'hématies nucléées.	

Anisocytose considérable.

On prescrit une injection quotidienne d'hépatrol injectable et une injection hebdomadaire d'ixium.

Le 18 février, 3 jours après la troisième injection de 50 microgr. d'ixium la malade se sent mieux, la diarrhée a cessé, elle s'alimente un peu mieux, elle a légèrement grossi. Facies un peu plus coloré. On pratique cependant une transfusion.

Le 25 février, après la 4^e injection d'ixium SO

Enumération globulaire :

Globules rouges	3.690.000
Hémoglobine	60
Valeur globulaire	0,81
Globules blancs	264.000

—*Equilibre hémoleucocytaire :*

Poly	85
Poly æsi	1
Poly neut	6
Moy. mono	4
Myé.o baso	2
Métamyélo	2

La malade continue à aller un peu mieux. Sa rate n'est plus perceptible même dans les grandes inspirations.

Le 3 mars, après la 5^e injection d'ixium (100 microgr.), la malade se sent un peu fatiguée, la diarrhée a reparu, l'appétit est toujours médiocre.

Enumération globulaire :

Globules rouges	3.520.000
Hémoglobine	60
Valeur globulaire	0,85
Globules blancs	350.000

Equilibre hémoleucocytaire :

Poly	90
Poly baso	1
Lymphocytes	2
Myélo baso	2
Myélo neut	2

On cesse les injections d'ixium. La malade quitte le service gardant toujours des troubles digestifs.

COMMENTAIRE

Les deux premières observations montrent que la leucémie myélogène peut exister de façon certaine sans entraîner de splénomégalie, ni même de participation splénique, tout au moins de façon transitoire.

La première observation concerne un homme de 50 ans, qui se trouve en état de santé parfaite et chez qui un examen du sang révèle un tableau typique de leucémie myélogène (265.000 G. B. avec 50 % de myélocytes).

Il n'y avait aucun trouble organique et la rate soigneusement cherchée n'était pas perceptible. C'est parce que le sujet était en surveillance, guéri d'une érythrémie depuis près d'un an, que l'on procéda à un examen hématologique.

Cette affection de moelle osseuse était remplacée par une autre maladie du même tissu, la leucémie.

Un mois plus tard, la rate se tuméfie. La scène clinique se complète, le stade purement hématique, ou plutôt purement médullaire fut court et ne dura qu'un mois peut-être; en tout cas, pas plus de trois mois.

La seconde observation ne nous montre pas un fait aussi exceptionnel que le premier.

Il s'agit d'une femme atteinte d'une leucémie myélogène typique avec forte leucocytose et hypersplénomégalie.

La radiothérapie en six semaines fit disparaître totalement la splénomégalie, la leucocytose, les formes anormales du sang et la malade revue régulièrement toutes les quinzaines. Cette femme qui reprend 13 kilos reste totalement guérie pendant 7 mois, puis les anomalies sanguinaires paraissent légères, minimales, mais suffisantes pour faire suspecter une rechute.

La leucocytose de 7.000 passe à 18.000, puis augmente à chaque examen.

Cependant au premier examen il existe 1 % de myélocytes, puis 10 % et 20 %, et la leucocytose monte jusqu'à 80.000.

Pendant tout ce temps la santé reste parfaite, elle ne se trouble que plus tard, au moment même où l'on constate l'existence de la splénomégalie.

Ici la leucémie a eu un stade purement médullaire d'une durée de sept mois.

Ce que ce cas possède d'exceptionnel, c'est la guérison complète de la leucémie par la radiothérapie. D'ordinaire ce traitement donne bien le retour des forces, la nette reprise du poids, mais la disparition de la splénomégalie n'est pas totale et dans le sang persistent assez d'anomalies pour que le diagnostic de l'affection reste possible. (Leucocytose et persistance d'une certaine proportion de formes myélocytaires mononuclées.)

La troisième observation ne diffère de celles des malades précédents, que par la longue durée d'une période uniquement médullaire de leucémie myéloïde sans participation de la rate.

Comme chez les autres malades, il y a lieu d'insister sur l'intégrité relative de la santé. Celle-ci ne disparaît qu'au moment où la splénomégalie apparaît de façon explosive.

Dans la quatrième observation, le diagnostic posé par le Docteur Brulé de leucémie myélogène à polynucléaires ne paraît pas pouvoir être discuté. Il était basé, d'une part, sur la leucocytose excessive présentée par la malade (87.000), qui passe d'ailleurs en quelques jours, sans raison, à 130.000. Une telle leucocytose est tout à fait exceptionnelle en dehors de la leucémie et n'a été vue que lors d'états infectieux graves. Or ce n'était pas le cas dans l'observation rapportée. La présence des divers types de myélocytes granuleux et de globules rou-

ges nucléés; d'autre part, avec une myélocytose croissante qui passe en quelques jours de 8 à 16 %, résout la question sans qu'aucune hésitation soit possible.

Ce qui permet d'affirmer encore la nature leucémique de cette leucocytose, c'est l'action qu'a eue sur elle l'injection de substances radioactives. Des sels de thorium. Les injections d'ixium l'ont faite diminuer de façon importante. Après les trois injections, c'est-à-dire après absorption totale de 150 microgr., la leucocytose tombe à 19.600 et les myélocytes ne présentent plus que 1 % de formes leucocytaires. C'est l'action habituelle de la radiothérapie ou des agents radioactifs, mais les cas de leucémie myélogène à polynucléaires que l'on a étudiés jusqu'ici, concernaient des leucémies myélogènes d'aspect banal avec grosse rate et gros foie. Dans cette observation, la maladie se présente sans tuméfaction appréciable de ces deux organes. Or la leucémie myélogène peut exceptionnellement se présenter sans splénomégalie.

CONSIDERATIONS GENERALES

Les faits que nous rapportons et qui mettent hors de doute l'existence d'une leucémie myélogène sans rate, offrent de l'intérêt à divers points de vue.

Tout d'abord, au point de vue théorique, ils prouvent la prédominance des lésions médullaires sur celles de la rate et permettent de remettre en question la doctrine de Dominici, qui pensait que la rate pouvait agir par elle-même dans la production de la leucémie myélogène. Ou tout au moins se retrouve posée ici la question des leucémies à début localisés.

Les données pratiques sont plus importantes :

A) Malgré l'importance de l'hypersplénomégalie et sa quasi constance, la tumeur splénique ne peut plus être jugée que secondaire et de deuxième plan.

La tumeur splénique est en quelque sorte un signe ectopique de lésion médullaire.

En conséquence, vouloir traiter la leucémie chirurgicalement par la splénectomie avant ou après radiothérapie, est chose antiphysiologique.

D'ailleurs les cas d'extirpation splénique constituent une forme provoquée expérimentale des leucémies myélogènes sans rate.

Que nous apprend-elle?

Le temps n'est plus où l'issue fatale suivait de façon régulière la splénectomie.

Cependant, malgré de nombreuses expériences en tous pays, on peut dire que l'opinion médicale n'a pas changé.

La leucémie myélogène est toujours considérée comme un « *noli me tangere* ».

En effet, si on ne regarde que les bons cas opératoires qui ne sont même pas la règle, la leucémie continue à

évoluer de la même façon chez les sujets non opérés et chez les sujets splénectomisés.

B) La reconnaissance de la leucémie myélogène au stade préleucémique, entraînera-t-elle grâce à un traitement plus précoce, une amélioration de son pronostic?

Cela est probable, mais on ne peut juger par nos cas.

C) Le diagnostic de la leucémie myélogène au stade hématique, peut être facile ou quasi impossible. Il ne peut se faire que par des examens du sang, faits par principe dans tous les états de fatigue, de troubles généraux mal définis. Eux seuls permettent de diagnostiquer ces formes de crypto-leucémie, soit dans les formes primitives, soit dans les rechutes. Cette reconnaissance sera mise hors de doute en complétant l'examen hématologique par la ponction sternale et l'étude de myélogrammes.

TRAITEMENT

Dans les formes secondaires où l'on craint la récédive, on n'aura pas à attendre l'apparition de la rate. Il faudrait reprendre le traitement sur le squelette dès que les examens du sang montreront que la moelle osseuse est de nouveau touchée par la leucémie.

Une fois le diagnostic porté de la maladie, il faut la traiter de façon immédiate. On recourra soit aux rayons X, mais avec une technique particulière, différente de la technique ordinaire, vu l'absence de splénomégalie.

On fera des irradiations partout sur la totalité du corps, à petites doses, suivant un *modus facien i prudent*, qui a été fixé par P.-E. Weil et Belot, en s'inspirant des travaux de Sluys.

Soit encore, surtout si le malade est intransportable, on utilisera les injections de sels de thorium à doses minimales d'abord, puis croissantes, qui peuvent toucher par voie sanguine la totalité des tissus hématopoïétiques en voie d'évolution anormale.

PRONOSTIC

Le pronostic des cas semblables est très réservé, comme celui de toute leucémie myélogène.

Le Docteur P.-E. Weil constate que l'évolution de la leucémie myélogène à polynucléaires était plus lente et plus bénigne que celle de la leucémie myélogène banale.

(Le phénomène s'explique, puisque les cellules blanches moins abondantes d'ailleurs dans ces cas débutants, ont gardé le pouvoir d'évoluer jusqu'à l'état adulte.)

Mais cette forme morbide n'étant qu'une forme évolutive de début, on comprend que cette évolution puisse se transformer à un moment donné en un cas de leucémie aiguë.

Toutes les réserves sont donc nécessaires au point de vue du pronostic.

CONCLUSIONS

I. — La leucémie myélogène sans rate est une forme de début de l'affection, et l'on peut observer dans trois conditions :

a) C'est la forme de début d'une leucémie myélogène typique, qu'on trouve au hasard d'un examen hématologique. La splénomégalie ne tarde pas à apparaître si le traitement n'intervient pas;

b) La leucémie myélogène sans rate se voit encore comme forme de début d'une récurrence de leucémie myélogène chez des sujets totalement blanchis par la radiothérapie et qui présentaient un sang redevenu normal. La leucocytose réparaît d'abord polynucléaire puis myélocytaire, précédant de façon plus ou moins longue la splénomégalie;

c) Leucémie myélogène sans rate lorsque celle-ci a été extirpée chirurgicalement et son évolution n'est pas très différente au point de vue clinique.

II. — Malgré l'importance de l'hypersplénomégalie, sa quasi constance, la tumeur splénique ne peut plus être jugée que secondaire et de deuxième plan.

La tumeur splénique est en quelque sorte un signe ectopique de lésion médullaire.

En conséquence, vouloir traiter la leucémie chirurgicalement par la splénectomie, avant ou après radiothérapie, est chose antiphysiologique.

III. — Le diagnostic de la leucémie myélogène au stade leucémique, peut être facile ou quasi impossible.

Il ne peut se faire que par des examens de sang faits par principe dans tous les états de fatigue, de troubles généraux mal définis.

Eux seuls permettent de diagnostiquer ces formes de crypto-leucémie, soit dans la forme primitive, soit dans les rechutes.

Cette reconnaissance sera mise hors de doute en complétant l'examen hématologique par la ponction sternale et l'étude de myélogramme.

Vu le Doyen :
TIFFENEAU,

Vu le Président de thèse :
Léon BINET

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris :

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1) *Aubertin.* — Traitement de la L. M. par le Thorium X. (Presse Médicale, 11 janvier 1924.)

2) *Encyclopédie médico-chirurgicale.* Tome « Sang ».

3) *Giffin.* — Splenectomie dans la L. M. (Medical Record, 14 décembre 1913.)

4) *Merklen (P^r) et Gonnelle.* — Sur la L. M. à Polynucléaires. (Presse Médicale, 12 novembre 1932.)

5) *Weil (P. E.).* — La L. M. à Polynucléaires neutrophiles. (Le Sang, 1933, N° 5, p. 445.)

6) *Weil (P. E.).* — La L. M. sans splénomégalie. (Le Sang, 1932, p. 109.)

7) *Weil (P. E.).* — La leucémie consécutive à l'emploi des corps radioactifs. (Presse Médicale, 30 septembre 1925.)

8) *Weil (P. E.), Isch-Wall et Pollet.* — Un cas de L. M. à Polynucléaires sans splénomégalie. (Soc. Méd. des Hôpitaux, 8 mai 1933, p. 575.)

